

A study on involvement of elevation of uric acid level and inflammasome activation on nociception in mouse model of muscle pain.

著者	吉田 新一郎
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3929号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126395

氏 名	よしだ しんいちろう 吉田 新一郎
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	A study on involvement of elevation of uric acid level and inflammasome activation on nociception in mouse model of muscle pain. (マウス筋痛モデルの侵害受容における、尿酸値の上昇とインフラマゾーム活性化の関与に関する研究)
論文審査委員	主査 教授 井樋 栄二 教授 出江 紳一 教授 荻島 創一

論 文 内 容 要 旨

【背景】筋痛は、肩こりや腰痛など様々な疾患に関連する、極めて頻度の高い病態であり、過剰な筋収縮によって引き起こされる。過剰な筋収縮により尿酸値が上昇するが、尿酸は Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain (NLRP) 3 インフラマゾームを活性化し、interleukin-1 β (IL-1 β) の分泌を促すことが知られている。本研究の目的は、筋痛マウスモデルを用いて、筋の侵害受容における、尿酸値の上昇を介したインフラマゾーム活性化の関与を調べることである。

【対象・方法】BALB/c マウスの右後脚に針電極を刺入し、電気刺激によって過剰な筋収縮を起こした。左後脚には針電極の刺入のみを行い、電気刺激は行わなかった。これらを対象に、筋肉の圧痛閾値、筋肉中の尿酸濃度・NLRP3 濃度・caspase-1 活性・IL-1 β 濃度・マクロファージの数を調査した。さらに、尿酸生成を阻害する Xanthine oxidase inhibitor、インフラマゾーム活性化を抑制する Brilliant Blue G と Caspase-1 inhibitor、マクロファージを枯渇させる Clodronate liposome をそれぞれマウスに投与し、筋痛に対する影響を評価した。

【結果】電気刺激した筋肉では、圧痛閾値の低下、筋肉中の尿酸濃度・NLRP3 濃度・caspase-1 活性・IL-1 β 濃度・マクロファージ数の上昇が見られた。また上記薬剤の投与により、痛覚過敏が減弱した。

【結論】尿酸値上昇によって生じた NLRP3 インフラマゾームの活性化と IL-1 β の上昇が、過剰な筋収縮後の筋痛発生に関与していると考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 A study on involvement of elevation of uric acid level and inflammasome activation on nociception in mouse model of muscle pain. (マウス筋痛モデルの侵害受容における、尿酸値の上昇とインフラマゾーム活性化の関与に関する研究)

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 整形外科学 分野

学籍番号 B5MD5125 氏名 吉田 新一郎

研究の要旨：本研究は、筋痛マウスモデルを用いて、筋痛における、尿酸値の上昇を介したインフラマゾーム活性化の関与を調査した研究である。マウスの下腿三頭筋を電気刺激によって過剰に収縮させて筋痛マウスモデルを独自に開発し、筋の圧痛閾値の低下、筋肉中の尿酸濃度・インフラマゾーム関連蛋白濃度及び活性・IL-1 β 濃度上昇を確認した。さらに、薬剤（尿酸生成阻害剤、インフラマゾームアンタゴニスト）投与マウスや IL-1K.O.マウスにおける圧痛閾値の改善を確認した。これらの結果から、筋中尿酸値上昇によって生じたインフラマゾームの活性化と IL-1 β の上昇が、過剰な筋収縮後の筋痛発生に関与していることを証明した。

斬新さ：これまでの報告では、過剰な筋収縮により生じる ATP の増加、組織の酸性環境、免疫細胞浸潤とサイトカインなどが主に筋痛発生の機序とされていた。一方インフラマゾームの活性化は、痛風や変形性関節症など痛みを生じる病態への関与が報告されていたが、筋痛への関与に関する報告はなかった。本研究は、筋痛における尿酸とインフラマゾーム活性化の関連を初めて明らかにした、斬新なものである。

重要性：筋痛は、肩こりや腰痛など様々な疾患に関連する極めて頻度の高い病態であるが、その病態は未解明で有効な治療法も確立されていない。本研究結果は、尿酸、インフラマゾーム、IL-1 β をターゲットとした全く新しい治療法開発の礎となるものである。特に尿酸生成阻害剤、IL-1 β アンタゴニストなどは、既に他の病態に対して臨床応用されているため、これらの薬剤の筋痛への臨床応用など、比較的短期間での社会的貢献を目指すことのできる重要な研究といえる。

実験方法の正確性：実験は周到に練られた計画のもとに行われ、再現性、正確性が高いと考えられる。また、得られたデータの統計処理も適切になされており、信頼性の高い研究である。

表現の明瞭さ：これまでの問題点を明確に指摘し、研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考ええる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。